

Asma e BPCO

Sicurezza delle terapie inalatorie

La terapia inalatoria nelle patologie respiratorie ostruttive (asma, BPCO) prevede l'erogazione "in loco" dei principi attivi con limitazione della azione sistemica e dei potenziali effetti collaterali conseguenti.

Il rischio di eventi avversi (EA) è tuttavia presente per tutte le classi di farmaci inalatori: beta₂-stimolanti a lunga (LABA) e breve (SABA) durata d'azione, corticosteroidi inalatori (ICS) e anticolinergici (AC).

Gli EA possono essere legati:

1. al meccanismo d'azione del farmaco, a livello locale (es. secchezza del cavo orale da AC) o sistemico (es. tachicardia da LABA e SABA); sono EA comuni (>1%);
2. all'azione protratta dei farmaci su organi sensibili (es. interferenza con l'accrescimento o danni cutanei da ICS);
3. ad una possibile azione sistemica (ad es. un incremento della mortalità cardiovascolare da LABA) in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare;
4. alla riduzione dell'effetto di broncodilatazione da SABA al bisogno, in corso di terapia cronica con LABA; tale ipotesi non è accettata da tutti gli studiosi.

Gli EA descritti ai punti 3 e 4 sono rari o poco frequenti, ma solitamente gravi.

Nella sistematizzazione dei possibili EA legati ai farmaci inalatori può essere utile identificare i diversi scenari clinici di impiego - vedi tabella 1.

Una annotazione va dedicata ai dati di sicurezza derivati dagli studi randomizzati solitamente di breve durata e condotti su popolazioni molto selezionate, il che ovviamente ne limita la trasferibilità nella pratica corrente.

Questo Pacchetto Informativo ha come obiettivo la sistematizzazione delle conoscenze attuali sugli eventi avversi connessi all'uso delle terapie inalatorie nei principali scenari clinici.



Tabella 1. Principali scenari clinici ed eventi avversi clinicamente rilevanti

| | Scenario clinico | Principali EA |
|---|---|---|
| fino a 18 anni | Patologia ostruttiva a componente flogistica e broncospastica reversibile (asma) | Ridotto accrescimento staturale, ridotta densità minerale ossea, rischio di episodi di asma grave |
| giovani adulti o adulti | Riduzione progressiva della componente flogistica e del broncospasmo reversibile. Maggiore esposizione ai fattori patogenetici che aumentano il danno tissutale | Eventi cardiovascolari, riacutizzazioni della patologia ostruttiva |
| anziani | Principalmente BPCO, componente flogistica minima, broncospasmo scarsamente reversibile. Comorbidità e politerapia. | Eventi cardio-cerebro-vascolari, fratture, riacutizzazioni infettive, interazioni farmacologiche |

Nell'interno...

| | |
|--------------------------------|-----------|
| Corticosteroidi inalatori | pag. 2 |
| Beta-stimolanti e associazioni | pag. 3 |
| Anticolinergici | pag. 4 |
| Conclusioni e bibliografia | risguardo |



Questo pacchetto fa parte di una serie di 3 dedicati alle terapie inalatorie nell'asma e nella BPCO.

Corticosteroidi inalatori

L'impiego di corticosteroidi inalatori (ICS) può indurre la comparsa di **eventi avversi (EA) locali e sistemici** legati principalmente al meccanismo d'azione del farmaco.



Eventi avversi locali

Interessano l'8-10% dei pazienti trattati, la loro frequenza è proporzionale alla dose somministrata. Una recente metanalisi su 23 RCT, condotti in pazienti adulti asmatici, ha mostrato una differenza assoluta vs placebo del 3% per la candidosi orale, del 4% per la disfonìa e del 4% per la faringite.¹ Dalla revisione emerge una minore frequenza di EA utilizzando dispositivi con formulazioni in polvere rispetto a quelli che impiegano propellenti. Il rischio di tali EA può essere ridotto sciacquando la bocca subito dopo l'inalazione.

Eventi avversi sistemici

Sono conseguenza dell'impiego protratto di dosi elevate e possono assumere diversa rilevanza a seconda dell'età del paziente.

In particolare si osserva:

- una **riduzione significativa della crescita lineare** (da -0,5 a -1,5 cm/anno di trattamento) in seguito a somministrazione protratta (> 3 mesi) di dosi medio-alte.^{2,3,4} Studi osservazionali, in popolazioni in età evolutiva, hanno documentato come tale effetto non impedisca di raggiungere l'altezza prevedibile in base alle stature parentali, al termine dell'accrescimento.^{3,5}
- una **riduzione dose-dipendente della attività surrenalica** solitamente asintomatica.⁶ Dosi elevate di ICS, indipendentemente dall'età di utilizzo, sono responsabili di casi di insufficienza corticosurrenalica acuta, in corso di episodi infettivi o anche in apparente benessere. Il maggior numero di segnalazioni riguarda il farmaco più utilizzato (fluticasone).⁷
- un aumento del rischio di **polmonite**, che sembra riguardare soprattutto i pazienti più anziani (*vedi a lato*).
- una **riduzione della densità minerale ossea (BMD)**. Gli studi che hanno valutato la BMD in pazienti pediatriche non hanno fornito risultati univoci.³ In un RCT su 1.041 bambini asmatici (età media 9 aa. durata media 4,3 aa.), non sono state osservate differenze di BMD fra budesonide (dosaggio medio: 200 µg/die) e placebo.⁸ Per quanto riguarda gli adulti con BPCO, dallo studio TORCH, dopo 3 anni di osservazione, non sono emerse variazioni di BMD (valutata solo su 600 pz.) o del rischio di frattura (valutato su oltre 6000 pz.) tra fluticasone, da solo o associato, confrontato con placebo. Va tuttavia annotato che lo studio rilevava solo le fratture sintomatiche senza una ricerca sistematica di quelle vertebrali asintomatiche, che sono le più frequenti nei trattati con corticosteroidi.⁹ Una metanalisi su 16 RCT (17.513 pz. con BPCO), che includeva anche lo studio TORCH, ha invece mostrato un incremento modesto, ma significativo (+0,3%) del rischio di fratture dose-correlato.¹⁰
- un incremento del rischio di sviluppare **cataratta nucleare, subcapsulare e glaucoma**; tale rischio è documentato e riguarda soprattutto i pazienti più anziani.³
- un maggior rischio di **distrofia cutanea** (assottigliamento della cute, difetti di cicatrizzazione, ecchimosi);¹¹ questo si osserva sia in popolazioni pediatriche curate per asma,¹² sia in pazienti anziani affetti da BPCO.¹³ L'insorgenza di ecchimosi nei pazienti in terapia con ICS è mediamente del 7,5% in più rispetto a quelli trattati con placebo.

Tutti gli eventi avversi segnalati sono dose-dipendenti, per cui l'attenzione nell'impiego degli ICS alle dosi minime efficaci è il principale provvedimento da adottare per minimizzare i rischi di EA.



ICS e rischio di polmoniti

BPCO. Da quando negli studi clinici è stata introdotta la diagnosi radiografica delle riacutizzazioni, si è osservato che l'uso degli ICS, da soli o associati ai LABA, pur diminuendo il numero totale di riacutizzazioni, aumenta il rischio di polmoniti. Una metanalisi di 18 RCT (17.000 pz. con età > 59 aa e BPCO in trattamento cronico con ICS, da soli o associati) ha evidenziato un'aumentata frequenza di polmonite, in particolare di polmonite grave (rispettivamente +2,7% e +2,1%), ma non della mortalità correlata.¹⁴ Altre metanalisi hanno confermato tale risultato sottolineando che il rischio di polmonite aumenta nei pazienti con FEV1 < 40%.¹⁵

ASMA. Gli studi oggi disponibili non evidenziano tale EA in pazienti con asma trattati con ICS.^{16,17}



Consulta i pacchetti
n.5/2011 e n.6/2011

Beta₂-stimolanti inalatori e associazioni

L'impiego dei beta₂-stimolanti inalatori causa frequentemente **eventi avversi sistemici** legati alla loro azione farmacologica; sono in genere disturbi fastidiosi ma non pericolosi (tremori, nervosismo), a volte però responsabili della sospensione della terapia. Non sono infrequenti tachicardia e aritmie (differenza assoluta vs placebo 4-7%) che possono aggravare un compenso cardiaco labile.¹⁸

Sono anche descritti EA respiratori e/o cardiaci rari, ma molto gravi, sia per SABA che per LABA.^{19,20} Questi EA dipendono da vari fattori, quali la dose impiegata, l'età, l'etnia, le abitudini di vita, i fattori di rischio cardiovascolare, i trattamenti farmacologici concomitanti (es. digitale), le malattie/condizioni cliniche associate (es. ipokaliemia²¹), le caratteristiche sfavorevoli del recettore adrenergico geneticamente determinate.²²

La scelta di passare da una monoterapia a una associazione dovrebbe tener conto del fatto che il rischio di EA della terapia aggiuntiva solitamente si somma a quello della terapia iniziale.

LABA nell'ASMA: quale sicurezza?

Salmeterolo. Lo studio SMART²³ è un ampio RCT su 26.355 pz. asmatici in trattamento (*usual care*), di età media 39 aa, che ha confrontato salmeterolo 42 µg x 2 vs placebo per 28 settimane. Lo studio è stato sospeso poiché nei pazienti in cura con salmeterolo è stato riscontrato:

- un aumento del rischio di morte per asma o di morte per asma + altre cause respiratorie;
- un aumento del rischio di intubazione/ventilazione meccanica + morte per asma.

Questo risultato per il salmeterolo conferma quello di precedenti studi.^{24,25}

Formoterolo. Anche per il formoterolo una revisione degli studi registrativi conclude per un aumento degli episodi di asma grave nei pazienti in trattamento cronico con 48 µg/die.²⁶

Va ricordato che, se la rapida insorgenza dell'effetto del formoterolo ne consente l'impiego nell'asma anche come terapia di salvataggio in associazione all'ICS, questo può tradursi in un sovradosaggio del farmaco con il rischio di saturazione dei recettori beta.

BPCO: quali dati sulla sicurezza?

I risultati sulla sicurezza dei LABA nei pazienti affetti da BPCO sono controversi.

Due metanalisi avevano suggerito un possibile aumento del rischio di EA e di mortalità cardiovascolare o respiratoria nei pazienti trattati con LABA.^{31,32}

Successivamente un'analisi post-hoc dei dati dello studio TORCH,³³ (il più ampio RCT disponibile) ha mostrato:

- una minore frequenza di EA cardiovascolari nei pazienti trattati con LABA+ICS rispetto al placebo;
- nessuna differenza significativa del salmeterolo rispetto al placebo;
- nessuna differenza nella mortalità totale fra i pazienti trattati con salmeterolo da solo o associato a fluticasone e quelli trattati con placebo o con fluticasone da solo.

Questi risultati, nonostante il rischio che siano stati influenzati dai criteri di inclusione/esclusione negli studi, sembrano negare importanti problemi di sicurezza cardiovascolare per l'uso dei LABA nella BPCO, come evidenziato anche da altre revisioni sistematiche.³⁴

FDA: LABA mai da soli nell'ASMA

Nel 2008 dopo i risultati dello studio SMART, l'FDA ha prodotto una revisione sistematica sui LABA con una metanalisi basata su 110 RCT di fase II e III (60.954 pz. asmatici). Erano inclusi anche studi di breve durata e con popolazioni non selezionate; lo studio SMART contribuiva per il 43% dei pazienti.²⁷

Nei trattati con LABA il rischio di EA gravi asma correlati è risultato significativamente aumentato rispetto ai non trattati con LABA (NNH 275, ovvero un evento in più ogni 275 pz. trattati), mentre il rischio nei pazienti in cura con LABA+ICS non differiva da quello dei trattati con soli ICS (*vedi tabella 2*). Questa conclusione ha portato l'FDA alla decisione di **proibire l'uso dei LABA non associati a ICS nell'asma** e ad affermare che l'uso dei LABA dovrebbe essere limitato alle condizioni in cui i sintomi non sono controllati dagli ICS in monoterapia e sospeso appena possibile o in assenza di efficacia.

In documenti successivi (2010-2011) FDA^{28,29} ha confermato tale raccomandazione e richiesto studi di sicurezza che dovrebbero concludersi nel 2017. Anche le schede tecniche dell'EMA sono state adeguate a tali raccomandazioni d'uso.

Sicurezza di LABA+ICS: dati discordanti

Dopo la metanalisi FDA,²⁷ che mostrava per LABA+ICS un rischio di EA gravi asma correlati simile a quello dei pazienti trattati con soli ICS, una successiva revisione³⁰ giunge a conclusioni diverse, mostrando che anche negli asmatici trattati con LABA+ICS si osservava un maggior rischio di intubazione+morte per asma (OR 3,65; IC95% 1,39+9,55) rispetto ai trattati con ICS da solo.

La diversità di queste conclusioni è spiegabile dal fatto che quest'ultima revisione³⁰ (12 RCT, 36.588 pz.) ha escluso gli studi di durata <3 mesi e incluso dati non pubblicati e resi disponibili solo dopo la revisione FDA.

In attesa di ulteriori conferme, la gravità degli EA osservati in pazienti giovani sostiene la raccomandazione FDA ad **un uso prudente** dei LABA nell'asma, anche se associati a ICS.

Tabella 2. Metanalisi FDA.²⁷ Differenze di rischio assoluto per 1000 pazienti. In rosso i dati statisticamente significativi.

| ESITO | LABA vs non LABA | LABA + ICS vs ICS |
|---|----------------------------------|----------------------------|
| Mortalità per asma + ricoveri per crisi asmatica + intubazione per asma | 3,63 IC95% (1,51+5,75) | 0,25 IC95% (-1,69+2,18) |

Anticolinergici

L'uso di ipratropio e tiotropio per via inalatoria espone all'insorgenza dei tipici effetti anticolinergici locali e sistemici relativamente frequenti, ma raramente causa di interruzione della terapia.³⁵

Tra gli EA locali: un aumento di incidenza vs placebo di xerostomia del 13%, di infezioni delle vie aeree del 4% e di candidosi orale del 2%. Tra gli EA sistemici: un aumento di incidenza vs placebo di dolori toracici (2%), nausea (2%), stipsi (2%), infezioni urinarie (2%) e tachicardia (<1%).



Consulta i pacchetti
n.5/2011 e n.6/2011

Tiotropio e sicurezza cardiovascolare

Dal 2007 la sicurezza cardiovascolare (CV) del tiotropio è stata valutata in numerosi studi ed è stata oggetto di varie metanalisi con risultati non univoci.

► **Novembre 2007.** La Boehringer Ingelheim ha comunicato all'FDA il dubbio di un possibile aumento dei casi di ictus in seguito all'uso di tiotropio; questo ha indotto l'FDA a un comunicato nel quale si auspicavano ulteriori studi;³⁹

► **Settembre 2008.** Una metanalisi⁴⁰ (17 RCT su 14.783 pazienti con BPCO) ha rilevato, nei pazienti trattati con ipratropio o tiotropio, ogni anno un caso in più di infarto ogni 174 e un caso in più di morte cardiovascolare ogni 40 pazienti. Non viene invece confermato un aumento nel rischio di ictus. La revisione ha incluso RCT che avevano impiegato soprattutto il dispositivo HandiHaler.

► **Ottobre 2008.** Lo studio UPLIFT⁴¹ (5.993 pazienti con BPCO) ha mostrato che un trattamento di 4 anni con tiotropio (dispositivo HandiHaler), riduceva la frequenza di eventi CV rispetto al placebo (un evento in meno all'anno per ogni 154 pazienti trattati). Sulla base di questi dati, la FDA ha emesso un comunicato che fugava i dubbi precedenti.

► **Luglio 2009.** Una metanalisi⁴² (30 RCT su 19.545 pazienti con BPCO) comprendente anche lo studio UPLIFT, eseguita in collaborazione con la ditta produttrice, ha concluso che la somministrazione di tiotropio riduceva il rischio complessivo di eventi CV e morte CV rispetto al placebo, mentre i singoli eventi quali infarto e ictus non venivano modificati. Anche questa revisione non ha fornito esiti distinti per tipo di inalatore utilizzato.

► **Marzo 2011.** Lo studio POET⁴³ (7.376 pazienti con BPCO), non ha mostrato differenze nella frequenza di eventi CV tra tiotropio HandiHaler e salmeterolo dopo un anno di trattamento.

► **Giugno 2011.** Una metanalisi⁴⁴ (5 RCT su 6.522 pazienti con BPCO) ha evidenziato un aumento della mortalità totale e della mortalità CV con tiotropio somministrato col dispositivo Respimat, rispetto al placebo (una morte in più all'anno ogni 124 pazienti trattati).

► **È in corso** un RCT di "non inferiorità" che si propone di confrontare la sicurezza CV del tiotropio somministrato coi due diversi dispositivi i cui risultati non dovrebbero essere noti prima del 2014.

L'FDA non ha concesso ad oggi la registrazione di tiotropio col dispositivo Respimat. In Italia è commercializzato attraverso una procedura di mutuo riconoscimento della sua registrazione avvenuta in Germania; l'EMA non ha attualmente espresso alcun parere.

Quali dispositivi?

In Italia il tiotropio è disponibile con due diversi sistemi di erogazione:

- il dispositivo **HandiHaler**[®] è utilizzato dall'immissione in commercio del tiotropio. Il principio attivo, sotto forma di polvere secca, è contenuto in capsule monodose, da posizionare nel dispositivo e perforare al momento per l'erogazione (DPI);
- il dispositivo **Respimat**[®], disponibile dal marzo 2011, è un aerosol dosato a pressione meccanica che contiene la dose nell'erogatore. Secondo alcuni studi clinici questo sistema garantisce una più efficace inalazione e una distribuzione uniforme e ottimale del farmaco nell'albero bronchiale, consentendo di impiegare dosi inferiori a quelle erogate col dispositivo HandiHaler.³⁶⁻³⁸

Per entrambe le modalità di somministrazione esistono prove di efficacia su esiti clinicamente rilevanti: l'efficacia di tiotropio HandiHaler[®] è stata dimostrata in RCT sia vs placebo sia vs LABA, mentre quella di tiotropio Respimat[®] solo vs placebo.

Non esistono a oggi confronti diretti a lungo termine fra le due formulazioni.

Le problematiche di sicurezza ipotizzate non sembrano attribuibili a differenze di efficacia.



In conclusione

CORTICOSTEROIDI INALATORI

- Gli EA locali in seguito all'uso cronico di ICS sono frequenti, non gravi ed in parte prevenibili seguendo alcuni accorgimenti al momento della somministrazione;
- Gli EA sistemici sono principalmente legati al meccanismo d'azione, all'età del paziente, alle dosi ed alla durata del trattamento;
- In pazienti con BPCO l'impiego di ICS aumenta il rischio di polmonite, soprattutto nei pazienti più gravi.

BETA-STIMOLANTI INALATORI E ASSOCIAZIONI

- Nei pazienti asmatici l'impiego dei **LABA** è associato ad un significativo aumento di EA gravi asma correlati; l'**associazione con un ICS** tende a ridurre tali EA, ma i dati non sono univoci. L'uso dei LABA nell'asma è consentito esclusivamente in associazione all'ICS con la raccomandazione di tornare alla monoterapia con ICS appena le condizioni cliniche lo consentono;
- Nei pazienti con BPCO dai principali RCT non sono emerse significative variazioni di rischio; alcune revisioni hanno segnalato un aumento di mortalità anche in questo gruppo di pazienti, ma i dati non sono conclusivi.

ANTICOLINERGICI INALATORI

- Gli anticolinergici causano essenzialmente EA locali.
- L'ipotesi di un incremento del rischio cardiovascolare in pazienti affetti da BPCO trattati con anticolinergici non è stata confermata da importanti studi dove il tiotropio era somministrato col dispositivo Handihaler®.
- L'ipotesi che tali EA siano legati alla somministrazione del tiotropio con il dispositivo RespiMat® è in corso di valutazione e al momento non sono disponibili risultati conclusivi.

Questa pubblicazione va citata come:

Maestri E, Giroldini R, Lavezzini E, Formoso G, Capelli O, Magrini N, Marata AM. Asma e BPCO. Sicurezza delle terapie inalatorie. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011; 7: 1-4

Pacchetti Informativi sui Farmaci n. 7 / 2011

Periodico di informazione medica dell'Azienda USL di Modena

CeVEAS - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - viale Muratori, 201 - 41100 Modena - Tel 059 435200 - Fax 059 435222

Direttore responsabile: Nicola Magrini

Vicedirettori: Anna Maria Marata, Giulio Formoso

Editing e grafica: Barbara Paltrinieri

Disegni: Mitra Divshali

Stampa: Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni – Santa Sofia (Fo)

Questa copia è stata chiusa in redazione il 15/11/2011. Tiratura 6900 copie. Inviato ai medici di medicina generale. Disponibile on line all'indirizzo www.ceveas.it

Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del 27/02/2006. ISSN 1972-3245



Bibliografia

1. Rachelefsky SG et al. Impact of inhaled corticosteroid-induced oropharyngeal adverse events: results from a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98:225-38
2. Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000;106:1-7
3. Leone FT et al. Systematic review of the evidence regarding potential complications of inhaled corticosteroid use in asthma. *Chest* 2003;124:2329-40
4. Zhang L et al. Dose response of inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: a systematic review. *Pediatrics* 2011;127:129-138
5. Price J et al. Evaluating the effects of asthma therapy on childhood growth: what can be learnt from the published literature? *Eur Respir J* 2002;19:1179-93
6. Martin RJ et al. Systemic effect comparisons of six inhaled corticosteroid preparations. *Am J Resp Crit Care Med* 2002;165:1377-83
7. Todd GRG et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002;87:457-61
8. Kelly HW et al. Effect of long-term corticosteroid use on BMD in Children: a prospective longitudinal assessment in the childhood asthma management program (CAMP) study. *Pediatrics* 2008;122:e53-e61
9. Calverley PM et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89
10. Loke YK et al. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011;66:699-708
11. Editorial. Effets indésirables cutanés des corticostéroïdes inhalés. *Rev Prescrire* 2007;279:25
12. Turpeinen M et al. Skin thickness in children treated with daily or periodical inhaled budesonide for mild persistent asthma. The Helsinki early intervention childhood asthma study. *Pediatr Res* 2010;67:221-5
13. Tashkin DP et al. Skin manifestations of inhaled corticosteroids in COPD patients: results from Lung Health Study II. *Chest* 2004;126:1123-33
14. Singh S et al. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease; A Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219-29
15. Singh S, Loke YK. Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in COPD: A critical review and update. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:118-22
16. O'Byrne PM et al. Risks of pneumonia in patients with asthma taking inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:589-95
17. Almirall J et al. Inhaled drugs as risk factors for community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2010;36:1080-7
18. Au DH et al. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. *Chest* 2002;121:846-51
19. Nota informativa importante dell'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA). Raccomandazioni sull'uso sicuro dei Beta Agonisti a lunga durata d'azione (LABA) nella gestione dell'asma. Aprile 2011. Disponibile on line: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-sull'uso-sicuro-dei-beta-agonisti-lunga-durata-d'azione-laba-nel-ultimo-accesso-10/11/2011>
20. Nota informativa importante concordata con l'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA). Nuove importanti informazioni di sicurezza sulla correlazione tra beta agonisti a breve durata d'azione e ischemia miocardica. Disponibile on line: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-clenbuterolo-fenoterolo-e-terbutalina-del-28052010-ultimo-accesso-10/11/2011>
21. Wong CS et al. Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalemic effects of fenoterol, salbutamol and terbutaline in asthma. *Lancet* 1990;336:1396-9
22. Williamson PJ et al. β -agonist safety and the elephant in the room? *Thorax* 2011;66:542
23. Nelson HS et al. The Salmeterol multicenter Asthma Research trial. *Chest* 2006;129:15-26
24. Grove A et al. Bronchodilator subsensitivity to salbutamol after twice daily salmeterol in asthmatic patients. *Lancet* 1995;346:201-6.
25. Weinberger M, Abu-Hasan M. Life-threatening asthma during treatment with salmeterol. *N Engl J Med* 2006; 355:852-3.
26. Mann M et al. Serious asthma exacerbations in asthmatics treated with high-dose formoterol. *Chest* 2003;124: 70-4
27. Levenson M. Long-acting beta-agonists and adverse asthma events meta-analysis. Statistical briefing package for Joint Meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and Pediatric Advisory Committee on December 10-11, 2008. Disponibile on line: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4398b-01-FDA.pdf (ultimo accesso 10/11/2011)
28. FDA Drug Safety Communication: Drug labels now contain updated recommendations on the appropriate use of long-acting inhaled asthma medications called Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). 2 giugno 2010. Disponibile on line: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213836.htm (ultimo accesso 7/11/2011)
29. FDA Drug Safety Communication: FDA requires post-market safety trials for Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). 15 aprile 2011. Disponibile on line: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251512.htm (ultimo accesso 7/11/2011)
30. Salpeter SR et al. Long-acting beta-agonists with and without inhaled corticosteroids and catastrophic asthma events. *Am J Med*. 2010; 123: 322-328
31. Salpeter SR et al. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006; 21:1011-9
32. Salpeter SR et al. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004;125:2309-21
33. Calverley P et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH Study results. *Thorax* 2010;65:719-725.
34. Rodrigo JR et al. Safety and Efficacy of Combined Long-Acting β -Agonists and Inhaled Corticosteroids vs Long-Acting β -Agonists Monotherapy for Stable COPD. *Chest* 2009;136:1029-38
35. Spiriva® HandiHaler. Full Prescribing Information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021395s033lbl.pdf(ultimo accesso 15/11/2011)
36. Goldberg J et al. Improved delivery of fenoterol plus ipratropium bromide using Respimat® compared with a conventional metered dose inhaler. *Eur Respir J* 2001;17:225-32
37. Kilfeather SA et al. Improved delivery of ipratropium bromide/fenoterol from Respimat® Soft Mist™ Inhaler in patients with COPD. *Respir Med* 2004;98:387-97
38. Vincken W et al. Long-term efficacy and safety of ipratropium bromide plus fenoterol via Respimat® Soft Mist™ Inhaler (SMI) versus a pressurised metered-dose inhaler in asthma. *Clin Drug Invest* 2004;24:17-28
39. Michele T et al. The Safety of Tiotropium — The FDA's Conclusions *N Engl J Med* 2010 363;12: 1096-1097
40. Singh S et al. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease, a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:1439-50
41. Tashkin DP et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1543-54
42. Celli B et al. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2010;137:20-30.
43. Vogelmeier C et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103
44. Singh S et al. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;342:d3215